

FILLING MATERIAL FOR ORGANISM AND MANUFACTURE THEREOF

Publication number: JP2002325831 (A)

Also published as:

Publication date: 2002-11-12

Inventor(s): MATSUSHIMA ASAKO; NAKASU MASANORI; FUKUHARA TAKAHIRO +

DE10219765 (A1)

US2002169506 (A1)

US6903146 (B2)

Applicant(s): ASAHI OPTICAL CO LTD; KATAKURA CHIKKARIN CO LTD +

GB2377642 (A)

GB2377642 (B)

FR2824272 (A1)

Classification:

- international: **A61K6/033; A61L27/00; A61L27/46; A61L27/56; A61K6/02; A61L27/00;** (IPC1-7): A61K6/033; A61L27/00

<< less

- European: A61L27/46; A61L27/56

Application number: JP20010135131 20010502

Priority number(s): JP20010135131 20010502

Abstract of JP 2002325831 (A)

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a filling material for an organism which has excellent preservability and operability. **SOLUTION:** This filling material for an organism includes calcium phosphate pellets and an organic substance with a function to combine with the pellets and, for instance, is constituted by mixing calcium phosphate pellets and small chips of an organic substance together.

Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-325831

(P2002-325831A)

(43) 公開日 平成14年11月12日 (2002. 11. 12)

(51) Int.Cl.⁷

識別記号

F I

テ-マ-ト (参考)

A 6 1 L 27/00

A 6 1 L 27/00

J 4 C 0 8 1

A 6 1 K 6/033

A 6 1 K 6/033

4 C 0 8 9

審査請求 未請求 請求項の数20 O L (全 7 頁)

(21) 出願番号 特願2001-135131(P2001-135131)

(22) 出願日 平成13年5月2日 (2001. 5. 2)

(71) 出願人 000000527

旭光学工業株式会社

東京都板橋区前野町 2 丁目36番 9 号

(71) 出願人 000240950

片倉チッカリン株式会社

東京都千代田区大手町 1 丁目 2 番 3 号

(72) 発明者 松島 麻子

東京都板橋区前野町 2 丁目36番 9 号 旭光
学工業株式会社内

(74) 代理人 100091292

弁理士 増田 達哉 (外 1 名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生体用充填材、および生体用充填材の製造方法

(57) 【要約】

【課題】 保存性と取り扱い性に優れた生体用充填材を提供すること。

【解決手段】 本発明の生体用充填材は、リン酸カルシウム顆粒と、この顆粒を結合する機能を有する有機物質で構成された多孔質の小片とを含む。この生体用充填材は、例えば、リン酸カルシウム顆粒と、有機物質の小片とが混合されてなるものである。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 リン酸カルシウムの顆粒と、該顆粒を結合する機能を有する有機物質で構成された多孔質の小片とを含むことを特徴とする生体用充填材。

【請求項 2】 前記顆粒と前記小片とが混合されてなる請求項 1 に記載の生体用充填材。

【請求項 3】 前記小片のかさ密度が $0.01 \sim 1 \text{ g/cm}^3$ である請求項 1 または 2 に記載の生体用充填材。

【請求項 4】 前記小片 1 個あたりの平均体積が、 $0.001 \sim 500 \text{ mm}^3$ である請求項 1 ないし 3 のいずれかに記載の生体用充填材。

【請求項 5】 前記小片は、前記有機物質を含有する溶液から得られたものである請求項 1 ないし 4 のいずれかに記載の生体用充填材。

【請求項 6】 前記小片は、前記有機物質を含有する溶液を凍結乾燥することにより得られたものである請求項 1 ないし 5 のいずれかに記載の生体用充填材。

【請求項 7】 前記有機物質は、多糖類で構成される請求項 1 ないし 6 のいずれかに記載の生体用充填材。

【請求項 8】 前記有機物質は、非ヒト由来の多糖類で構成される請求項 7 に記載の生体用充填材。

【請求項 9】 前記有機物質は、キチン類である請求項 8 に記載の生体用充填材。

【請求項 10】 前記リン酸カルシウムは、ハイドロキシアパタイトである請求項 1 ないし 9 のいずれかに記載の生体用充填材。

【請求項 11】 前記リン酸カルシウムの顆粒と前記小片との質量比が、 $1:0.5 \sim 1:10$ である請求項 1 ないし 10 のいずれかに記載の生体用充填材。

【請求項 12】 かさ密度が $0.01 \sim 1 \text{ g/cm}^3$ である請求項 1 ないし 11 のいずれかに記載の生体用充填材。

【請求項 13】 加水・練和してペースト状となる請求項 1 ないし 12 のいずれかに記載の生体用充填材。

【請求項 14】 前記ペースト状物は、注入器具に入れて使用される請求項 13 に記載の生体用充填材。

【請求項 15】 リン酸カルシウムの顆粒を結合する機能を有する有機物質で構成された多孔質の小片を形成し、次いで、前記小片にリン酸カルシウムの顆粒を混合することを特徴とする生体用充填材の製造方法。

【請求項 16】 液体に溶解させた前記有機物質を固化させる工程を経ることにより、前記小片が形成される請求項 15 に記載の生体用充填材の製造方法。

【請求項 17】 前記有機物質を溶解させた溶液に対して凍結乾燥を行う工程を経ることにより、前記小片が形成される請求項 15 または 16 に記載の生体用充填材の製造方法。

【請求項 18】 前記有機物質溶液中の前記有機物質の濃度が、 $0.1 \sim 20 \text{ wt\%}$ である請求項 16 または 17 に記載の生体用充填材の製造方法。

【請求項 19】 前記有機物質の固化後、この固化物を細片化することにより、前記小片を形成する請求項 16 ないし 18 のいずれかに記載の生体用充填材の製造方法。

【請求項 20】 前記小片と前記顆粒とを混合した後、加水・練和してペースト状にする請求項 16 ないし 19 のいずれかに記載の生体用充填材の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、主に医科用、歯科用に用いられる生体用充填材、および生体用充填材の製造方法に関するものである。

【0002】

【従来の技術】医科および歯科の分野では、リン酸カルシウムは、人工骨、骨補填材として使用されている。例えば、骨折や骨腫瘍などによって骨欠損が生じた場合、リン酸カルシウム製の骨補填材を用いて、骨欠損部の補填が行われる。

【0003】このようなリン酸カルシウム製の骨補填材としては、ブロック状のもの（特開平 8-182753、特開平 11-128336、特開平 11-244373、特開平 11-276510、特開 2000-189510）と、顆粒状のものとが知られている。しかし、ブロック状のものは、術場でハンドピース等を用いて骨補填材を骨欠損部の形状に整形しなければならず、面倒である。しかも、ブロック状のものは、骨欠損部の形状が複雑な場合、急いで手術を行わなければならない場合には、使用が困難である。加えて、ブロック状の骨補填材は、軟組織の欠損部の補填に不向きである。

【0004】これに対し、顆粒状の骨補填材は、流動性を有しているため、充填するだけで骨欠損部を補填することができる。このため、円滑かつ迅速に手術を行うことができる。しかし、骨補填材をリン酸カルシウム顆粒のみで構成した場合、術場における取り扱い性が悪くなるという欠点がある。例えば、顆粒状の骨補填材を骨欠損部に充填する場合、顆粒がこぼれ、顆粒が骨欠損部以外の部分に散逸してしまう場合がある。また、手術後にも、骨欠損部に充填した顆粒が、骨欠損部の外に散逸してしまう場合がある。

【0005】このような欠点を解決するため、リン酸カルシウム顆粒を高分子材料と混練し、手術時における取り扱い性を向上させた骨補填材が開発されている（特開平 3-162863）。しかしながら、このような骨補填材は、劣化しやすく、長期の保存に不向きである。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、保存性と取り扱い性に優れた生体用充填材、および生体用充填材の製造方法を提供することにある。

【0007】

【課題を解決するための手段】このような目的は、下記

の本発明により達成される。

【0008】(1) リン酸カルシウムの顆粒と、該顆粒を結合する機能を有する有機物質で構成された多孔質の薄片とを含むことを特徴とする生体用充填材。これにより、保存性と取り扱い性に優れた生体用充填材を得ることができる。

【0009】(2) 前記顆粒と前記薄片とが混合されてなる上記(1)に記載の生体用充填材。このような生体用充填材は、使い勝手が良い。

【0010】(3) 前記薄片のかさ密度が $0.01 \sim 1 \text{ g/cm}^3$ である上記(1)または(2)に記載の生体用充填材。これにより、薄片を構成する有機物質の劣化防止と水への溶解性とを上手く両立させることが、さらに容易となる。

【0011】(4) 前記薄片1個あたりの平均体積が、 $0.001 \sim 500 \text{ mm}^3$ である上記(1)ないし

(3)のいずれかに記載の生体用充填材。これにより、前述した効果がさらに効果的に得られるようになる。

【0012】(5) 前記薄片は、前記有機物質を含有する溶液から得られたものである上記(1)ないし

(4)のいずれかに記載の生体用充填材。有機物質溶液から固体を形成すると、多孔質の薄片の調製が容易となる。

【0013】(6) 前記薄片は、前記有機物質を含有する溶液を凍結乾燥することにより得られたものである上記(1)ないし(5)のいずれかに記載の生体用充填材。この方法は、多孔質の薄片を形成する方法として、特に優れている。

【0014】(7) 前記有機物質は、多糖類で構成される上記(1)ないし(6)のいずれかに記載の生体用充填材。多糖類は、生体親和性、および生体用充填材をペースト状にしたときの賦形性に優れている。

【0015】(8) 前記有機物質は、非ヒト由来の多糖類で構成される上記(7)に記載の生体用充填材。これにより、感染症のリスクを低減できる。

【0016】(9) 前記有機物質は、キチン類である上記(8)に記載の生体用充填材。キチン類は、骨芽細胞を誘導し、骨の再生を活性化する働きに秀でている。

【0017】(10) 前記リン酸カルシウムは、ハイドロキシアパタイトである上記(1)ないし(9)のいずれかに記載の生体用充填材。ハイドロキシアパタイトは、生体偽外性を示さない(拒絶反応などがおこらない)という点で、優れている。

【0018】(11) 前記リン酸カルシウムの顆粒と前記薄片との質量比が、 $1:0.5 \sim 1:10$ である上記(1)ないし(10)のいずれかに記載の生体用充填材。これにより、骨欠損部への生体用充填材の補填がさらに容易となり、しかも、補填後、生体偽外性を示さず、自家骨と直接結合する。

【0019】(12) かさ密度が $0.01 \sim 1 \text{ g/cm}^3$

である上記(1)ないし(11)のいずれかに記載の生体用充填材。これにより、生体用充填材の水への溶解性が、さらに向上する。

【0020】(13) 加水・練和してペースト状となる上記(1)ないし(12)のいずれかに記載の生体用充填材。この形態は、生体用充填材を骨欠損部に補填する際の好ましい形態である。

【0021】(14) 前記ペースト状物は、注入器具に入れて使用される上記(13)に記載の生体用充填材。これにより、生体用充填材を骨欠損部に補填する操作が、極めて容易となる。

【0022】(15) リン酸カルシウムの顆粒を結合する機能を有する有機物質で構成された多孔質の薄片を形成し、次いで、前記薄片にリン酸カルシウムの顆粒を混合することを特徴とする生体用充填材の製造方法。これにより、保存性および取り扱い性に優れた生体用充填材を得ることができる。

【0023】(16) 液体に溶解させた前記有機物質を固化させる工程を経ることにより、前記薄片が形成される上記(15)に記載の生体用充填材の製造方法。有機物質溶液から固体を形成すると、多孔質の薄片の調製が容易となる。

【0024】(17) 前記有機物質を溶解させた溶液に対して凍結乾燥を行う工程を経ることにより、前記薄片が形成される上記(15)または(16)に記載の生体用充填材の製造方法。凍結乾燥法は、有機物質を、変質、劣化させにくく、容易に多孔質化できる。

【0025】(18) 前記有機物質溶液中の前記有機物質の濃度が、 $0.1 \sim 20 \text{ wt}\%$ である上記(16)または(17)に記載の生体用充填材の製造方法。これにより、薄片中の孔が、保存、水への溶解に適したものとなりやすい。

【0026】(19) 前記有機物質の固化後、この固化物を細片化することにより、前記薄片を形成する上記(16)ないし(18)のいずれかに記載の生体用充填材の製造方法。この方法は、薄片を形成する上で、極めて便利かつ有用な方法である。

【0027】(20) 前記薄片と前記顆粒とを混合した後、加水・練和してペースト状にする上記(16)ないし(19)のいずれかに記載の生体用充填材の製造方法。この形態は、生体用充填材を骨欠損部に補填する際の好ましい形態である。

【0028】

【発明の実施の形態】以下、本発明の生体用充填材、および生体用充填材の製造方法を詳細に説明する。以下、本発明の生体用充填材が骨補填材として用いられる場合を例に、説明を行う。なお、ここでの「骨」という語には、通常の骨はもちろんのこと、歯も含む。

【0029】本発明の生体用充填材は、リン酸カルシウム顆粒と、この顆粒を結合する機能を有する有機物質で

構成された多孔質の小片とを含む。この生体用充填材は、例えば、リン酸カルシウム顆粒と、有機物質の小片とが混合されてなるものである。このため、生体用充填材は、定形性を有しておらず、例えば、容器に収納される場合には、容器の形状等に対応して任意の形状に変形可能である。

【0030】この生体用充填材は、通常、乾燥状態で保存される。そして、生体に充填する際には、この生体用充填材に対して加水し、練和を行う。これにより、小片が溶解し、生体用充填材がペースト状となる。そして、このペースト状の生体用充填材を、例えばシリンジ等の

10 注入器具を用いて、骨欠損部に、注入、充填する。

【0031】このように、本発明の生体用充填材は、簡単な操作で骨欠損部に充填でき、取り扱い性に優れている。加えて、本発明の生体用充填材は、劣化しにくいという優れた性質を有している。このため、本発明の生体用充填材は、保存に適している。以下、本発明の生体用充填材を、構成要素ごとに説明する。

【0032】[リン酸カルシウム顆粒] 本発明におけるリン酸カルシウム顆粒とは、例えば、リン酸カルシウムの粒体や粉体を意味する。

【0033】用いるリン酸カルシウム（リン酸カルシウム系化合物）は、特に限定されないが、Ca/P比が1.0～2.0のものが好ましい。

【0034】このようなリン酸カルシウムの具体例としては、ハイドロキシアパタイト、フッ素アパタイト、炭酸アパタイト等のアパタイト類、リン酸水素カルシウム（無水物または2水和物）、リン酸三カルシウム、リン酸四カルシウム、リン酸八カルシウム等が挙げられ、これらを1種または2種以上混合したものが挙げられる。

【0035】その中でも、本発明に用いられるリン酸カルシウムとしては、ハイドロキシアパタイトが好ましい。ハイドロキシアパタイトは、生体偽外性を示さないという点で、特に優れている。

【0036】なお、リン酸カルシウム顆粒の平均粒径は、特に限定されないが、10～6000 μ m程度であるのが好ましく、40～4000 μ m程度であるのがより好ましい。これにより、生体用充填材の取り扱い性が向上する。

【0037】また、リン酸カルシウム顆粒の粒度分布は、全顆粒の少なくとも60%が平均粒径 \pm 250 μ mに包含されるものであるのが好ましく、平均粒径 \pm 200 μ mに包含されるものであるのがより好ましい。粒度分布がこの範囲内であると、生体用充填材の取り扱い性が、さらに向上する。

【0038】このようなリン酸カルシウム顆粒は、焼成されたものであることが好ましい。これにより、リン酸カルシウム顆粒に不純物、異物等が混入することを、防ぎやすくなる。なお、焼成条件は、例えば、大気中または減圧雰囲気下で700～1550℃ \times 0.5～24時

間程度とすることができる。

【0039】[有機物質の小片] 有機物質（バインダー）は、加水後、リン酸カルシウム顆粒を結合する機能を有している。また、この有機物質は、加水後、生体用充填材の粘度を調整し、生体用充填材に、賦形性・保形性を付与する役割を有している。本発明では、この有機物質が多孔質の小片（薄板）を構成するようにした。これにより、生体用充填材に、高い保存性と優れた取り扱い性を付与することができた。

【0040】前述したように、本発明の生体用充填材は、通常、使用時まで、固体の状態で保存される。CMキチンのような有機物質は、通常、一般的な多糖類と同様、溶液の状態では、経時的に粘度の低下をきたす。しかし、本発明の生体用充填材では、有機物質が固体化されている。このため、本発明の生体用充填材では、有機物質が、変質、劣化することが好適に防止される。

【0041】しかも、本発明の生体用充填材は、加水すると、有機物質が短時間で速やかに溶解する。これは、有機物質が多孔質の小片状にしたことに大きく起因する。本発明では、小片が多孔質性であるため、有機物質と水との接触面積が適度に増大している。しかも、有機物質を小片状としたため、水が小片の中心部まで短時間で容易に浸透する。このため、本発明の生体用充填材では、有機物質を、簡単に水に溶かせる。

【0042】加えて、本発明の生体用充填材は、通常、定形性を有していない（非ブロック状である）。このため、生体用充填材に水を添加後、生体用充填材を容易に攪拌することができる。

【0043】ゆえに、本発明の生体用充填材は、使用時に術場等で、容易かつ迅速に、ペースト状にすることができる。そして、生体用充填材をペースト状にすれば、あとは、生体用充填材を骨欠損部に注入するだけで、容易に骨欠損部を補填することができる。しかも、このような生体用充填材は、適度な粘度で流動性を有しているので、骨欠損部の形状に追従して変形しつつ、骨欠損部に充填される。このため、本発明の生体用充填材は、様々な骨欠損部の形状に対応可能である。

【0044】このように、本発明では、有機物質が多孔質の小片（塊状物）を構成することにより、生体用充填材の保存性と取り扱い性との両立が、上手く図られている。以上述べた効果をより効果的に得られるようにする観点からは、小片は、下記のような条件の少なくとも1つを満足するものであることが好ましい。

【0045】小片のかさ密度は、0.01～1g/cm³程度とすることが好ましく、0.02～0.1g/cm³程度とすることがより好ましい。本発明者は、小片のかさ密度が、有機物質の保存性と溶解性との両立を図る上で極めて重要であることを見出した。そして、本発明者は、小片のかさ密度を上述した範囲内に設定すると、有機物質の保存性と水への溶解性とを、極めて上手く両立でき

ることを見出した。

【0046】また、小片1個あたりの平均体積は、0.001～500mm³程度とすることが好ましく、0.1～100mm³程度とすることがより好ましい。小片1個あたりの体積が大きすぎると、水への溶解性が悪くなる場合がある。一方、小片1個あたりの体積が小さすぎると、保存時に有機物質が劣化しやすくなる場合がある。

【0047】同様の観点から、小片1個あたりの外面の平均表面積は、0.05～300mm²程度とすることが好ましく、1～100mm²程度とすることがより好ましい。

【0048】最後に、小片1個あたりの外面の表面積/体積の平均は、0.6～50mm²/mm³程度とすることが好ましく、1～10mm²/mm³程度とすることがより好ましい。これにより、前述した効果がさらに効果的に得られるようになる。以下、小片を構成する有機物質について説明する。

【0049】有機物質としては、例えば、グルコース、フルクトース等の単糖類、サッカロース、マルトース、ラクトース等の少糖類、カルボキシメチル(CM)キチン、CMセルロース、デンプン、グリコーゲン、ペクチン、キチン、キトサン等の多糖類、グリセリン、糖アルコール(ソルビトール、マンニトール、キシリトール)、ゼラチン、ポリビニルアルコール、無水マレイン酸等の水溶性(または親水性)高分子材料などが挙げられる。

【0050】その中でも特に、有機物質としては、多糖類が好ましい。多糖類は、賦形性と生体親和性に優れている。さらにその中でも、有機物質には、CMキチン、CMセルロース、デンプン、ペクチン、キチン、キトサン等非ヒト由来の多糖類を用いることがより好ましい。非ヒト由来の有機物質は、ヒト以外から原料が採取される。このため、感染症のリスクが低減される。しかも、このような物質の体内での分解速度は、速すぎもせず、遅すぎもせず、骨の再生に適している。なお、非ヒト由来とは、一般的に、原料の採取源をヒト以外としたことを指標とすることができる。

【0051】このような中でも、キチン、キチン誘導体(キトサン、CMキチン等)などのキチン類が、有機物質として特に好ましい。キチン類は、骨芽細胞を誘導し、骨の再生を活性化する働きに優れている。

【0052】なお、小片は、このような有機物質以外の他の物質(添加剤)を含有していてもよい。以上述べた生体用充填材は、pH調整剤、抗菌剤、X線造影剤、その他各種薬剤等を含有していてもよい。

【0053】[生体用充填材の製造]以下、生体用充填材の製造方法の実施形態について説明する。

【0054】<1>まず、有機物質を水(溶媒)に溶解させ、有機物質溶液を調製する。

【0055】有機物質溶液中の有機物質濃度は、0.1

～20wt%程度とすることが好ましく、0.5～12wt%程度とすることがより好ましい。これにより、次工程で得られる多孔質体中の孔が、有機物質の保存、水への溶解に適したものとなりやすい。

【0056】また、有機物質溶液の粘度は、特に限定されないが、好ましくは常温(例えば25℃)で100～10000cps程度、より好ましくは500～1000cps程度に調整すると良い。これにより、得られる生体移植材の操作性が向上する。

【0057】なお、有機物質溶液のpHは、特に限定されないが、3～10程度とすることが好ましく、4～8程度とすることがより好ましい。

【0058】<2>次に、有機物質溶液中の有機物質を固化させ、有機物質の多孔質体を得る。この多孔質体の空孔率は、特に限定されないが、50～99%程度とすることが好ましい。

【0059】有機物質を固化させる方法としては、例えば、凍結乾燥法、減圧乾燥法、熱乾燥法などが挙げられるが、その中でも、凍結乾燥法が好ましい。凍結乾燥法は、有機物質を、変質、劣化させにくい。

【0060】なお、凍結乾燥法により有機物質を固化させる場合、有機物質溶液の凍結温度は、特に限定されないが、-90～-10℃程度とすることが好ましい。乾燥圧力は、特に限定されないが、0.004～1mmHg程度とすることが好ましく、0.004～0.2mmHg程度とすることがより好ましい。乾燥時間は、特に限定されないが、3時間～1週間程度とすることが好ましい。これにより、上述したような効果をより顕著に得られる大きさ、空孔率の孔を、形成しやすくなる。なお、凍結乾燥を行う前に、有機物質溶液に対して予備凍結を行ってもよい。

【0061】<3>次に、有機物質の多孔質体(固化物)を細片化し、小片状とする。このとき、前述した好ましい範囲を満足するように、有機物質の多孔質体を細片化することが望ましい。

【0062】このような細片化は、有機物質の多孔質体を例えば破碎(粉碎)機にかけて破碎(粉碎)すると、好適に行うことができる。

【0063】<4>その後、有機物質の小片と別途用意したリン酸カルシウム顆粒とを混合する。これにより、生体用充填材が得られる。

【0064】この際のリン酸カルシウム顆粒と有機物質の小片との混合比(質量比)は、1:0.5～1:10程度とすることが好ましく、1:0.8～1:10程度とすることがより好ましい。すなわち、生体用充填材におけるリン酸カルシウム顆粒と有機物質の小片との混合比(質量比)は、1:0.5～1:10程度であることが好ましく、1:0.8～1:10程度であることがより好ましい。これにより、骨欠損部への生体用充填材の補填がさらに容易となり、しかも、補填後、骨の再生

が円滑に行われるようになる。

【0065】なお、リン酸カルシウム顆粒と有機物質との混合比は、使用態様、適用部位などに応じて、適宜変更することができる。例えば、大きな荷重がかかる組織に本発明の生体用充填材を充填する場合には、リン酸カルシウム顆粒の配合量を、多くすることができる。これにより、補填部位の強度が高まる。また、例えば、シリンジ等を用いて組織の補填を行う場合には、有機物質の配合量を、多くすることができる。これにより、注入操作の操作性を高めることができる。

【0066】また、生体用充填材のかさ密度は、特に限定されないが、 $0.01 \sim 1 \text{ g/cm}^3$ 程度とすることが好ましく、 $0.05 \sim 0.5 \text{ g/cm}^3$ 程度とすることがより好ましい。生体用充填材のかさ密度をこのような範囲内に設定すると、保存性、水への溶解性が、さらに向上する。

【0067】[骨欠損部等への補填] 以上述べた生体用充填材は、劣化しにくいので、長期の保存に適している。

【0068】生体用充填材を使用する際には、生体用充填材に、所定量の水(液剤)を添加する。そして、生体用充填材と液剤とを、練和(混練)する。これにより、生体用充填材は、ペースト(スラリー)状となる。前述したように、本発明の生体用充填材は、小片が速やかに溶媒に溶けるので、容易にペースト状になる。

【0069】生体用充填材と液剤との混合比は、特に限定されないが、例えば、質量比で、 $1:0.5 \sim 1:20$ 程度とすることができる。

【0070】生体用充填材をペースト状にするために用いられる液剤(溶媒)としては、例えば、水、等張液(リンゲル液などの各種輸液、生理食塩水等)、体液(血清、血漿、血液等)、その他の薬液などが挙げられる。

【0071】得られたペースト状の生体用充填材は、例えば、シリンジ(注射器)、注射針、カテーテル等の注入器具にて使用すると良い。これにより、例えば、シリンジの先端を骨欠損部に宛がいシリンジの押し子を押すだけで、生体用充填材を、骨欠損部(またはその近傍)に、供給できる。しかも、シリンジの先端部は一般的に細いので、皮膚および皮下組織を大きく切開しなくても、シリンジの先端を骨欠損部に届かせることができる。このため、本発明の生体用充填材を用いると、骨欠損部を補填する際の切開部の面積を、小さくすることができる。

【0072】また、ペースト状にした本発明の生体用充填材は、適度な押し子の押圧力で、シリンジから排出できる。したがって、ペースト状にした本発明の生体用充填材を充填したシリンジは、押し子の押し加減を微調整しやすい。このため、本発明の生体用充填材を用いると、シリンジからの生体用充填材の排出量を、微調節し

やすくなる。

【0073】このように、本発明の生体用充填材を用いると、骨欠損部を補填する手術が楽になり、しかも、患者への負担が軽減される。

【0074】以上、本発明を好適実施形態に基づいて説明したが、本発明は、これに限定されるものではない。

【0075】例えば、リン酸カルシウム顆粒と有機物質の小片とを別体として保存し、使用時にこれらを混合してもよい。

10 【0076】例えば、本発明の生体用充填材を成型型に入れて、これを乾燥することにより固化し、この固化物を骨欠損部に充填してもよい。例えば、スプーン、さじ、こて等を用いて、本発明の生体用充填材を骨欠損部に補填してもよい。例えば、本発明の生体用充填材を、加水せずに用いてもよい。

【0077】以上述べた発明の実施の形態は、生体用充填材を骨の補填に用いる場合を例に説明したが、本発明の生体用充填材は、例えば軟組織の補填等に用いてもよい。

20 【0078】

【実施例】(実施例)

1. ハイドロキシアパタイト顆粒の調製

湿式法で合成したハイドロキシアパタイト(Ca/P比=1.67)のスラリーを噴霧乾燥してハイドロキシアパタイト顆粒を得、さらにこれを空気分級によって平均粒径 $250 \mu\text{m}$ 、粒度分布 $150 \sim 350 \mu\text{m}$ (顆粒の少なくとも60%が粒径 $150 \sim 350 \mu\text{m}$ の範囲に含まれるものであること。以下「粒度分布」と言うときは同様の意味とする。)とした。

30 【0079】こうして得られたハイドロキシアパタイト顆粒を 1200°C 、大気中で1時間焼成し、平均粒径約 $200 \mu\text{m}$ 、粒度分布 $100 \sim 300 \mu\text{m}$ のリン酸カルシウム顆粒を、最終的に得た。

【0080】なお、焼成物の顆粒がハイドロキシアパタイトの顆粒であることは、X線回折装置(Rigaku社製「RINT2200VHF」)を用いてX線回折を行うことによって確認された。

【0081】2. CMキチン小片の作成

40 まず、蒸留水にCMキチンを溶解させ、2.0wt% CMキチン水溶液を調製した。このCMキチン水溶液の 25°C における粘度は、 10000 cps であった。また、この水溶液のpHは、7.2であった。

【0082】次に、このCMキチン水溶液を、凍結乾燥した。これにより、CMキチンの多孔質ブロックを得た。この多孔質体の空孔率は、95%であった。

50 【0083】次に、得られたブロックを、破砕機を用いて破砕し、かんな屑(あるいは削り節)のような形状をした薄板状の小片(チップ)にした。得られたCMキチン小片のかさ密度は、 0.05 g/cm^3 であった。CMキチン小片1個あたりの平均体積は、 5 mm^3 であった。

【0084】3. ハイドロキシアパタイト顆粒とCMキチン小片との混合

以上のようにして得られたハイドロキシアパタイト顆粒とCMキチン小片とを、質量比=1:1.5となるように、混合した。これにより、生体用充填材を得た。

【0085】得られた生体用充填材に、生理食塩水を、生体用充填材と生理食塩水との質量比が1:1.4となるように、加えた。次いで、この混合物を、棒を用いて練和し、ペースト状とした。

【0086】その後、ペースト状にした本実施例の生体用充填材を、ウサギ頭頂骨に開けた穴に充填してみた。この手術は、ウサギ頭頂骨に開けた穴にシリンジを用いて生体用充填材を注入することにより、行った。

【0087】シリンジの押し子の押圧力は、生体用充填材を排出するのには、ちょうどいい案配であった。しかも、シリンジから排出された生体用充填材は、優れた賦*

* 形性、保形性を有していた。

【0088】手術から4週間後、ウサギを屠殺し、術部を周辺組織とともに摘出して、これらをホルマリン固定した。次に、これを脱灰し、樹脂包埋を行い、染色して、標本作製した。この標本を顕微鏡で観察したところ、術後骨補填部で新成骨の形成が活発に行われていたことが確認された。

【0089】

【発明の効果】以上述べたように、本発明によれば、保存性と取り扱い性に優れた生体用充填材を提供することができる。このような利点を有しているので、本発明の生体用充填材は、医師等の医療従事者にとって、極めて有用、便利である。しかも、本発明の生体用充填材は、手術の負担軽減等、患者にも利益をもたらすことができる。

フロントページの続き

(72)発明者 中須 正議
東京都板橋区前野町2丁目36番9号 旭光
学工業株式会社内
(72)発明者 福原 貴弘
茨城県土浦市並木5丁目5511番地

Fターム(参考) 4C081 AB04 AB06 CD012 CD092
CF011 CF031 DA11 DA13
DC12
4C089 AA06 BA16 BE14 CA02 CA03